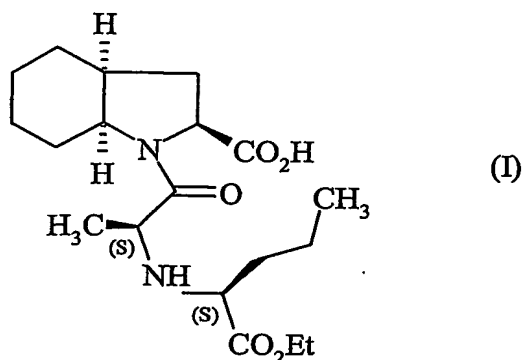


PROCÉDÉ DE SYNTHÈSE DU PERINDROPIL ET DE SES SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES

La présente invention concerne un procédé de synthèse du perindopril de formule (I) :



et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Le perindopril, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, et plus particulièrement son sel de tert-butylamine, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes.

Leur principale propriété est d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ou kininase II), ce qui permet d'une part d'empêcher la transformation du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II (vasoconstricteur), et d'autre part de prévenir la dégradation de la bradykinine (vasodilatateur) en peptide inactif.

Ces deux actions contribuent aux effets bénéfiques du perindopril dans les maladies cardiovasculaires, tout particulièrement l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

Le perindopril, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 049 658.

Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir y accéder avec un procédé de synthèse industrielle performant, facilement transposable à l'échelle industrielle, conduisant au perindopril avec un bon rendement et une excellente pureté, à partir de matières premières bon marché.

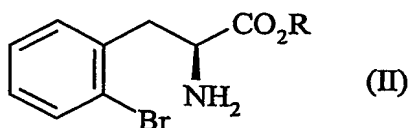
Le brevet EP 0 308 341 décrit la synthèse industrielle du perindopril par couplage de l'ester benzylique de l'acide (2*S*, 3*aS*, 7*aS*)-octahydroindole 2-carboxylique avec l'ester éthylique

-2-

de la N-[(S)-1-carboxybutyl]-(S)-alanine, suivie de la déprotection du groupement carboxylique de l'hétérocycle par hydrogénation catalytique.

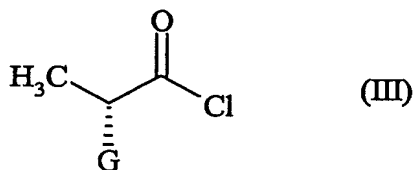
La demanderesse a présentement mis au point un nouveau procédé de synthèse du perindopril à partir de matières premières aisément accessibles.

- 5 Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse du perindopril, et de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce que l'on fait réagir le composé de formule (II), de configuration (S) :



- 10 dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction acide,

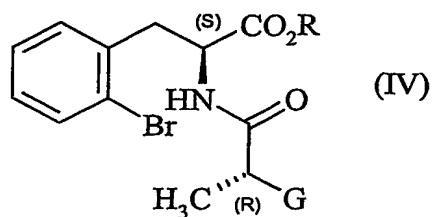
avec un composé de formule (III), de configuration (R) :



dans laquelle G représente un atome de chlore ou de brome ou un groupement hydroxy, p-toluènesulfonyloxy, méthanesulfonyloxy ou trifluorométhanesulfonyloxy,

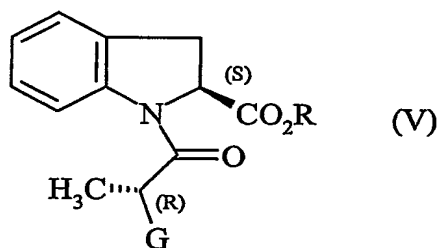
- 15 en présence de base,
pour conduire au composé de formule (IV) :

-3-



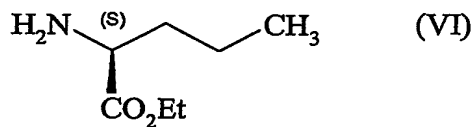
dans laquelle R et G sont tels que définis précédemment,

que l'on soumet à une réaction de couplage intramoléculaire, pour conduire au composé de
5 formule (V) :

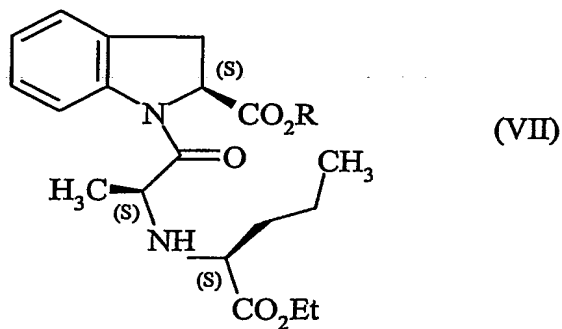


dans laquelle R et G sont tels que définis précédemment,

que l'on met en réaction avec le composé de formule (VI) :



10 pour conduire au composé de formule (VII) :



dans laquelle R est tel que défini précédemment,

-4-

que l'on soumet à une réaction d'hydrogénation catalytique, pour conduire, après déprotection le cas échéant, au composé de formule (I).

Parmi les groupements protecteurs de la fonction acide, on peut citer à titre non limitatif les groupements benzyle et alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié.

- 5 Parmi les bases utilisables pour la réaction entre les composés de formules (II) et (III), on peut citer à titre non limitatif les amines organiques telles que la triéthylamine, la pyridine ou la diisopropyléthylamine, et les bases minérales telles que NaOH, KOH, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , $NaHCO_3$ ou $KHCO_3$.

- 10 La réaction de couplage intramoléculaire est préférentiellement effectuée, soit en présence d'une base et d'un catalyseur à base de palladium, soit à l'aide d'hydrure de sodium et d'iode de cuivre (I) ou de bromure de cuivre (I).

Les catalyseurs à base de palladium préférentiellement utilisés pour cette réaction de couplage sont les catalyseurs à base de palladium et d'une arylphosphine ou d'une bis-phosphine.

- 15 Parmi ces catalyseurs, on peut citer à titre non limitatif $Pd(0)/PPh_3$, $Pd(0)/P(o\text{-tolyl})_3$, $Pd(0)/P(1\text{-naphthyl})_3$, $Pd(0)/P(o\text{-méthoxyphényl})_3$, $Pd_2(dba)_3/PPh_3$, $Pd_2(dba)_3/P(o\text{-tolyl})_3$, $Pd_2(dba)_3/P(1\text{-naphthyl})_3$, $Pd_2(dba)_3/P(o\text{-méthoxyphényl})_3$, $Pd_2(dba)_3/P(2\text{-furyl})_3$, $Pd_2(dba)_3/dppp$, $Pd_2(dba)_3/(\pm)\text{-BINAP}$ et $(DPPF)PdCl_2 \cdot CH_2Cl_2/DPPF$,

- 20 étant entendu que par BINAP, on entend 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle, par dba, on entend dibenzylidèneacétone, par DPPF, on entend 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène, et par dppp, on entend 1,3-bis(diphénylphosphino)propane.

- 25 Parmi les bases utilisables pour la réaction de couplage en présence d'un catalyseur à base de palladium, on peut citer à titre non limitatif Cs_2CO_3 , NaOtBu, Na_2CO_3 , NaOAc et KOAc.

Lorsque G représente un atome de chlore ou de brome, ou un groupement p-toluènesulfonyloxy, méthanesulfonyloxy ou trifluorométhanesulfonyloxy, la réaction entre

-5-

les composés de formules (V) et (VI) est préférentiellement effectuée en présence d'une base, de préférence une amine organique telle que la triéthylamine, la pyridine ou la diisopropyléthylamine ou une base minérale telle que Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaHCO_3 ou KHCO_3 .

5

Lorsque G représente un groupement hydroxy, la réaction entre les composés de formules (V) et (VI) est préférentiellement effectuée en présence d'un réactif d'activation tel que l'iodure de N-méthyl-N-phényl-aminotriphénylphosphonium, ou, lorsque R est différent de l'atome de hydrogène, par réaction de Mitsunobu.

- 10 Les composés de formule (IV) sont des produits nouveaux, utiles comme intermédiaires de synthèse dans l'industrie chimique ou pharmaceutique, notamment dans la synthèse du perindopril, et font à ce titre partie intégrante de la présente invention.

Les composés de formule (II) peuvent être préparés selon le procédé décrit dans la publication *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 10847-10848.

- 15 **EXEMPLE 1 :** Sel de tert-butylamine de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

Stade A : (2S)-3-(2-Bromophényl)-2-[(2R)-2-bromopropanoyl]amino}-
20 propanoate de benzyle

- 25 Dans un réacteur, charger 25,7 g de (S)-2-bromophénylalaninate de benzyle et 150 ml de dichlorométhane, puis amener la température du mélange réactionnel à 0°C et ajouter 20 ml de diisopropyléthylamine, puis 13,2 g de chlorure de (2R)-2-bromopropionyle. Amener ensuite le mélange à température ambiante. Après 1h d'agitation à cette température, laver le mélange à l'eau puis avec une solution diluée d'acide acétique, et évaporer les solvants, pour conduire au produit du titre.

-6-

Stade B : (2S)-1-[(2R)-2-Bromopropanoyl]-2-indolinecarboxylate de benzyle :

Dans un réacteur, charger 15,5 g du composé obtenu au stade précédent en solution dans le toluène, 1,57 g de Pd₂(dba)₃, 1,83 g de P(o-tolyl)₃ et 21,5 g de Cs₂CO₃. Amener ensuite le mélange réactionnel à 100°C. Après 15h d'agitation à cette température, le mélange est
5 ramené à température ambiante et purifié par chromatographie sur silice, pour conduire au produit du titre.

Stade C : (2S)-1-((2S)-2-{[(1S)-1-(Ethoxycarbonyl)butyl]amino}propanoyl)-2-indolinecarboxylate de benzyle :

Dans un réacteur, charger 12,3 g de (2S)-2-aminopentanoate d'éthyle, 16 ml de triéthylamine et 16 ml d'acétonitrile, puis amener le mélange à 60°C, ajouter lentement une
10 solution de 19,4 g du composé obtenu au stade précédent en solution dans le dichlorométhane, et chauffer au reflux pendant 4h. Après retour à température ambiante, laver le mélange à l'eau et avec une solution diluée d'acide acétique, puis évaporer les solvants, pour conduire au produit du titre.

15 Stade D : Acide (2S, 3aS, 7aS)-1-{(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl}-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

Dans un hydrogénateur, placer 20 g du composé obtenu dans le stade précédent, en solution dans l'acide acétique, puis 0,5 g de Pd/C à 10 %. Hydrogéner sous pression de 0,5 bars entre 15 et 30°C, jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène.
20 Eliminer le catalyseur par filtration, puis refroidir entre 0 et 5°C et récolter le solide obtenu par filtration. Laver le gâteau et le sécher jusqu'à poids constant, pour conduire au produit du titre avec une pureté énantiomérique de 99 %.

-7-

Stade E : *Sel de tert-butylamine de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique*

Le précipité obtenu dans le stade précédent (20 g) est mis en solution dans 280 ml d'acétate d'éthyle, puis 4 g de tert-butylamine et 40 ml d'acétate d'éthyle sont ajoutés.

La suspension obtenue est ensuite portée au reflux jusqu'à dissolution totale, puis la solution obtenue est filtrée à chaud et refroidie sous agitation jusqu'à une température de 15-20°C.

Le précipité obtenu est alors filtré, réempâté à l'acétate d'éthyle, séché puis broyé pour conduire au produit attendu avec un rendement de 95%.

EXEMPLE 2 : *Sel de tert-butylamine de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique*

Stade A : *Acide (2S)-3-(2-bromophényl)-2-[[(2R)-2-bromopropionyl]amino]-propanoïque*

Dans un réacteur, charger 28,8 g de (S)-2-bromophénylalanine, 7,5 ml d'eau et 15 ml de toluène, puis amener le mélange entre 0 et 5°C et ajouter 25 ml de soude 5M, puis une solution de 20,2 g de chlorure de (2R)-2-bromopropionyle dans le toluène, tout en maintenant la température en dessous de 10°C, et le pH du milieu à 10 par ajout de soude 5M. Après 1h d'agitation supplémentaire à 10°C, ajouter de l'acide chlorhydrique concentré pour amener le pH du mélange à 6.

Séparer la phase toluénique, puis ajouter à la phase aqueuse de l'acide chlorhydrique concentré pour amener le pH à 2.

Le précipité formé est alors filtré et séché, pour conduire au produit du titre.

Stade B : *identique au stade B de l'exemple 1.*

-8-

Stade C : Acide (2S)-1-((2S)-2-{[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butyl]-amino}-propanoyl)-2-indolinecarboxylique :

Dans un réacteur, charger 10,5 g de (2S)-2-aminopentanoate d'éthyle, 13,5 ml de triéthylamine et 13,5 ml d'acétonitrile, puis amener le mélange à 60°C et ajouter lentement
5 une solution de 19,3 g du composé obtenu au stade précédent dans 130 ml de dichlorométhane, puis chauffer au reflux pendant 4h. Après retour à température ambiante, laver le mélange à l'eau et avec une solution diluée d'acide acétique, puis évaporer les solvants, pour conduire au produit du titre.

Stades D et E : identiques aux stades D et E de l'exemple 1.

10 **EXEMPLE 3** : Sel de tert-butylamine de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-{(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl}-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

Stade A : (2S)-3-(2-Bromophényl)-2-{[(2R)-2-(p-toluènesulfonyloxy)-propanoyl]-amino}-propanoate de benzyle :

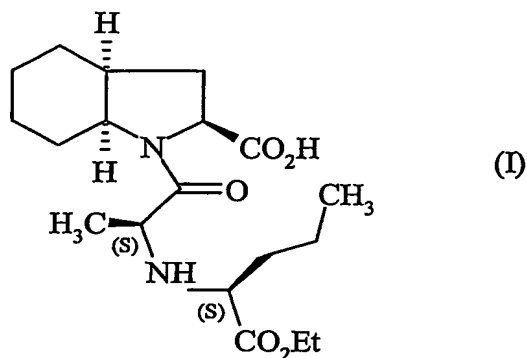
15 Dans un réacteur, charger 25,7 g de (R)-2-bromophénylalaninate de benzyle, 150 ml de dichlorométhane, puis amener la température du mélange réactionnel à 0°C et ajouter 20 ml de diisopropyléthylamine, puis 20,2 g de chlorure de (1R)-2-chloro-1-méthyl-2-oxoéthyl-p-toluènesulfonate. Amener ensuite le mélange à température ambiante. Après 1h d'agitation à cette température, laver le mélange à l'eau. Les solvants sont ensuite
20 évaporés, pour conduire au produit du titre.

Stades B à E : identiques aux stades B à E de l'exemple 1.

-9-

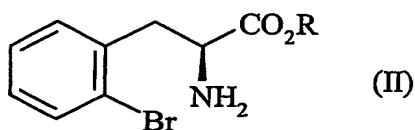
REVENDICATIONS

1. Procédé de synthèse du perindopril de formule (I) :



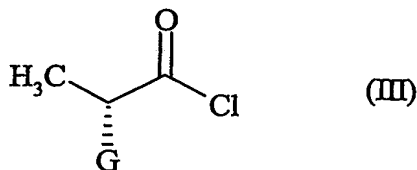
et de ses sels pharmaceutiquement acceptables,

5 caractérisé en ce que l'on fait réagir le composé de formule (II), de configuration (S) :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction acide,

avec un composé de formule (III), de configuration (R) :



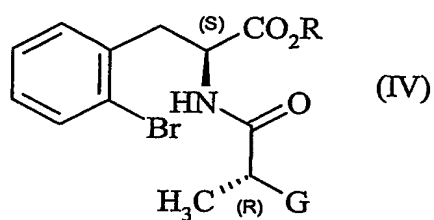
10

dans laquelle G représente un atome de chlore ou de brome ou un groupement hydroxy, p-toluènesulfonyloxy, méthanesulfonyloxy ou trifluorométhanesulfonyloxy,

en présence de base,

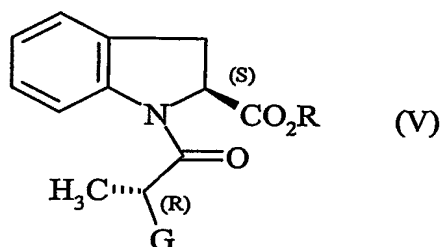
pour conduire au composé de formule (IV) :

-10-



dans laquelle R et G sont tels que définis précédemment,

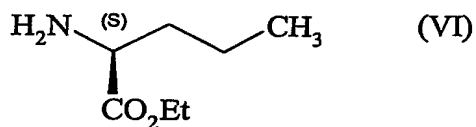
que l'on soumet à une réaction de couplage intramoléculaire, pour conduire au composé de formule (V) :



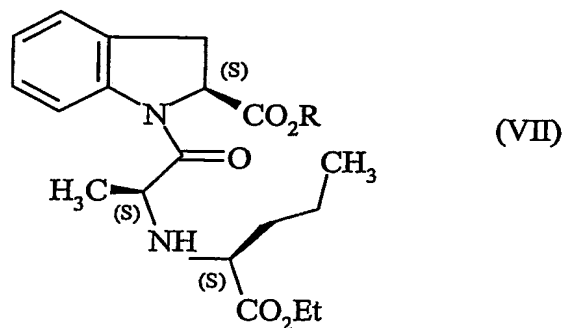
5

dans laquelle R et G sont tels que définis précédemment,

que l'on met en réaction avec le composé de formule (VI) :



pour conduire au composé de formule (VII) :



10

dans laquelle R est tel que défini précédemment,

-11-

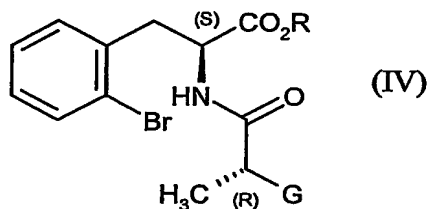
que l'on soumet à une réaction d'hydrogénation catalytique, pour conduire, après déprotection le cas échéant, au composé de formule (I).

2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que R représente un groupement benzyle ou alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié.
- 5 3. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction de couplage intramoléculaire est effectuée, soit en présence d'une base et d'un catalyseur à base de palladium, soit à l'aide d'hydruure de sodium et d'iodure de cuivre (I) ou de bromure de cuivre (I).
- 10 4. Procédé de synthèse selon la revendication 3, caractérisé en ce que la réaction de couplage intramoléculaire est effectuée en présence d'une base et d'un catalyseur à base de palladium et d'une arylphosphine ou d'une bis-phosphine.
5. Procédé de synthèse selon la revendication 4, caractérisé en ce que la base utilisée pour la réaction de couplage intramoléculaire est choisie parmi Cs_2CO_3 , $NaOtBu$, Na_2CO_3 , $NaOAc$ et $KOAc$.
- 15 6. Procédé de synthèse selon la revendication 4 ou 5, caractérisé en ce que le catalyseur à base de palladium et d'une arylphosphine ou d'une bis-phosphine est choisi parmi $Pd(0)/PPh_3$, $Pd(0)/P(o\text{-tolyl})_3$, $Pd(0)/P(1\text{-naphtyl})_3$, $Pd(0)/P(o\text{-méthoxyphényl})_3$, $Pd_2(dba)_3/PPh_3$, $Pd_2(dba)_3/P(o\text{-tolyl})_3$, $Pd_2(dba)_3/P(1\text{-naphtyl})_3$, $Pd_2(dba)_3/P(o\text{-méthoxyphényl})_3$, $Pd_2(dba)_3/P(2\text{-furyl})_3$, $Pd_2(dba)_3/dppp$, $Pd_2(dba)_3/(\pm)\text{-BINAP}$ et
20 $(DPPF)PdCl_2 \cdot CH_2Cl_2/DPPF$,
étant entendu que par BINAP, on entend 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle,
par dba, on entend dibenzylidèneacétone,
par DPPF, on entend 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène,
et par dppp, on entend 1,3-bis(diphénylphosphino)propane.

-12-

7. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que G représente un atome de chlore ou de brome, ou un groupement p-toluènesulfonyloxy, méthanesulfonyloxy ou trifluorométhanesulfonyloxy.
8. Procédé de synthèse selon la revendication 7, caractérisé en ce que la réaction entre les composés de formules (V) et (VI) est effectuée en présence d'une amine organique choisie parmi la triéthylamine, la pyridine et la diisopropyléthylamine, ou une base minérale choisie parmi Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaHCO_3 et KHCO_3 .
9. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que G représente un groupement hydroxy.
10. Procédé de synthèse selon la revendication 9, caractérisé en ce que la réaction entre les composés de formules (V) et (VI) est effectuée en présence d'iodure de N-méthyl-N-phényl-aminotriphénylphosphonium, ou, lorsque R est différent de l'atome de hydrogène, par réaction de Mitsunobu.

11. Composé de formule (IV) :



dans laquelle R et G sont tels que définis dans la revendication 1.

12. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 du perindopril sous sa forme de sel de tert-butylamine.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/FR2004/002936

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07K5/06 C07C309/73 C07C229/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SEBLE WAGAW ET AL.: "Palladium-Catalyzed Coupling of Optically active Amines with Aryl Bromides" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 119, no. 36, 1997, pages 8451-8458, XP002274577 ISSN: 0002-7863 voir schéma 1 page 8452	1-12
A	EP 0 308 341 A (ADIR) 22 March 1989 (1989-03-22) cited in the application the whole document	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 May 2005

Date of mailing of the international search report

13/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gavrilu, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

PCT/FR2004/002936

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0308341	A	22-03-1989	FR 2620709 A1 24-03-1989
			AT 59047 T 15-12-1990
			AU 2236288 A 23-03-1989
			CA 1336348 C 18-07-1995
			CA 1338015 C 30-01-1996
			DE 3861275 D1 24-01-1991
			DK 515188 A 18-03-1989
			EP 0308341 A1 22-03-1989
			GR 3001539 T3 23-11-1992
			IE 61453 B1 02-11-1994
			JP 1110696 A 27-04-1989
			JP 1831914 C 29-03-1994
			JP 5043717 B 02-07-1993
			NZ 226224 A 26-09-1990
			OA 8915 A 31-10-1989
			PT 88527 A , B 01-10-1988
			US 4914214 A 03-04-1990
			ZA 8806932 A 30-05-1989

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR2004/002936

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 C07K5/06 C07C309/73 C07C229/36		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07K C07C		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	SEBLE WAGAW ET AL.: "Palladium-Catalyzed Coupling of Optically active Amines with Aryl Bromides" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 119, no. 36, 1997, pages 8451-8458, XP002274577 ISSN: 0002-7863 voir schéma 1 page 8452	1-12
A	EP 0 308 341 A (ADIR) 22 mars 1989 (1989-03-22) cité dans la demande le document en entier	1-12
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>° Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-weight: bold;">2 mai 2005</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">13/05/2005</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Gavriliu, D</div>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

PCT/FR2004/002936

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0308341 A	22-03-1989	FR 2620709 A1	24-03-1989
		AT 59047 T	15-12-1990
		AU 2236288 A	23-03-1989
		CA 1336348 C	18-07-1995
		CA 1338015 C	30-01-1996
		DE 3861275 D1	24-01-1991
		DK 515188 A	18-03-1989
		EP 0308341 A1	22-03-1989
		GR 3001539 T3	23-11-1992
		IE 61453 B1	02-11-1994
		JP 1110696 A	27-04-1989
		JP 1831914 C	29-03-1994
		JP 5043717 B	02-07-1993
		NZ 226224 A	26-09-1990
		OA 8915 A	31-10-1989
		PT 88527 A ,B	01-10-1988
		US 4914214 A	03-04-1990
		ZA 8806932 A	30-05-1989